

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/13115 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: G01N 33/543, C12Q 1/68 (74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstr. 49A, 91052 Erlangen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02758 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
12. August 2000 (12.08.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 38 138.0 16. August 1999 (16.08.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Ulrich-Schalk-Strasse 3a, D-91056 Erlangen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERTLING, Wolf [DE/DE]; Meisenweg 22, D-91056 Erlangen (DE). HAS-SMANN, Jörg [DE/DE]; Hofmannstrasse 118a, D-91052 Erlangen (DE). KOSAK, Hans [DE/DE]; Von-Witzleben-Strasse 23, D-53123 Bonn (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR IDENTIFYING A BIOPOLYMER SEQUENCE ON A SOLID SURFACE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR IDENTIFIKATION EINER BIOPOLYMERSEQUENZ AUF FESTKÖRPEROBERFLÄCHEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for identifying a biopolymer spread on a first surface of a solid substrate, whereby the first biopolymer is brought into contact with a second biopolymer which spread on a second surface, whereby said second biopolymer has an affinity for the first biopolymer; Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz, der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Identifikation eines auf einer ersten Oberfläche eines Festkörpersubstrats aufgetragten ersten Biopolymers, wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer zweiten Oberfläche befindenden Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

WO 01/13115 A2

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

## Verfahren und Vorrichtung zur Identifikation einer Biopolymersequenz auf Festkörperoberflächen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur  
5 Identifikation einer spezifischen Biopolymersequenz, die auf  
einer Festkörperoberfläche gebunden ist.

Aus der US 5,780,234 ist es bekannt, den Zustand der Hybridi-  
sierung durch Änderung der elektrischen Leitfähigkeit nachzu-  
10 weisen. Dazu ist es nach der Lehre der US 5,780,234 erforder-  
lich, daß ein Transfer von freien Elektronen stattfindet. Zu  
diesem Zweck sind die Nukleinsäuresequenzen mit Elektronendo-  
natoren bzw. -akzeptoren kombiniert. Bei einer Hybridisierung  
kann es zum Ladungstransport kommen. Die Anlagerung des nach-  
15 zuweisenden Oligonukleotids erfolgt hier aus der Lösung.

Weitere Verfahren zur Identifikation einer Polymersequenz  
sind bekannt aus der WO 99/29898, US 5,065,798, WO 98/48275,  
US 5,866,336 sowie WO 99/11813.

20

Aus H.W. Fink, C. Schönenberger, Nature 398, 407 (1999) ist  
bekannt, daß die Leitfähigkeit einzelner DNA-Doppelstränge in  
der Größenordnung guter Halbleiter oder leitfähiger Polymere  
liegt.

25

S.O. Kelley, N.M. Jackson, M.G. Hill, J.K. Barton, Angew.  
Chem. Int. Ed. Engl. 38, 941 (1999) offenbaren, daß Monolagen  
von DNA-Doppelsträngen auf Elektrodenoberflächen eine hohe  
Leitfähigkeit und einen schnelleren Ladungstransfer auch über  
30 große Abstände aufweisen.

BEST AVAILABLE COPY

Aufgabe der Erfindung ist es, eine neue Technologie bereitzustellen, mit der an eine feste Oberfläche fixierte Biopolymere eindeutig, schnell und sensitiv identifiziert werden können.

5

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 7 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 6 und 8 bis 12.

10 Nach Maßgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Identifikation eines auf einer ersten Oberfläche eines ersten Substrats aufgetragenen ersten Biopolymers vorgesehen, wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats befindenden Biopolymer in

15 Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion bewirkten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit.

20 Unter einem Biopolymer wird insbesondere ein aus Nukleotiden oder Aminosäuren gebildetes Polymer verstanden, z.B. DNA, RNA, PNA, PTO, Peptid, Protein u. dgl.. Unter einem affinen Biopolymer wird ein Biopolymer verstanden, das mit einem korrespondierenden Biopolymer eine Bindung eingehen kann. Die  
25 Bindung kann eine kovalente, ionische oder auf Wasserstoffbrücken beruhende Bindung sein. Auch eine durch sterische Effekte hervorgerufene Bindung kommt in Betracht.

Durch die elektronische Detektion der z.B. bei der Hybridisierung auftretenden Leitfähigkeitsänderung zwischen zwei  
30 Oberflächen wird die Sensitivität und Spezifität erhöht sowie apparativer Aufwand herabgesetzt.

Mögliche Einsatzfelder des erfindungsgemäßen Verfahrens liegen in der medizinischen Diagnostik-, Identifikations-, Codierungs- und Erkennungstechnik.

- 5 Als Änderung kann die Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Stromfrequenz gemessen werden. Dabei kann eine der Oberflächen elektrisch leitfähig sein und die Änderung über diese  
10 Oberfläche gemessen werden. Die Oberflächen können aber auch durch einen Isolator getrennt werden. Dabei kann das erste und/oder zweite Biopolymer als Schicht auf die Oberfläche aufgebracht sein, wobei darin elektroaktive Metallatome, -ionen, -cluster oder Komplexmoleküle eingebracht werden. Nach  
15 einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, daß die Bestimmung der Änderung mittels einer Referenzelektrode und/oder einer Gegenelektrode durchgeführt wird.

- Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist eine Vorrichtung zur  
20 Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehen, wobei auf einer Oberfläche eines ersten Substrats ein erstes Biopolymer derart aufgebracht ist, daß es mit einem dazu affinen, zweiten auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats aufgetragenen Biopolymer in Kontakt bringbar ist, und wobei  
25 zur Identifikation des ersten Biopolymers eine Einrichtung zur Auswertung einer durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit vorgesehen ist.

- 30 Ausgestaltungen der Erfindung werden im folgenden erläutert. Die erfindungsgemäße Identifikation der Biopolymere auf einer

Festkörperoberfläche erfolgt vorteilhafterweise nach folgender Vorgehensweise:

Die auf der Oberfläche des ersten Substrats fixierten ersten  
5 Biopolymere werden mit dazu affinen zweiten Biopolymeren in Kontakt gebracht. Das hat eine Hybridisierung zur Folge. Die zweiten Biopolymere können auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats fixiert sein und z.B. durch Aufeinanderpressen mit den zu identifizierenden ersten Biopolymeren in Kontakt ge-  
10 bracht werden. Als Substratwerkstoff kommt Glas, Kunststoff oder Metall in Betracht. Letztere können in Form einer Folie ausgebildet sein.

Wenn die Hybridisierung zwischen zwei parallelen Oberflächen  
15 erfolgt, kann die Änderung in der Leitfähigkeit zwischen den beiden Oberflächen zur Detektion verwendet werden. Dies gilt in beiden Ausgestaltungsformen sowohl für Gleich- als auch Wechselstromleitfähigkeitsphänomene. Zur Erhöhung der Leitfähigkeit können in den aus den Biopolymeren gebildeten Dün-  
20 filmen auch Metallatome, -ionen, -cluster oder Komplexmoleküle eingelagert werden. Alternativ kann die Detektion auch über Fluoreszenz oder andere optische Methoden erfolgen. Leitfähige Cluster können dabei zur Verstärkung optischer Si-  
gnale eingesetzt werden.

25

In einer Ausgestaltungsform werden als zu identifizierende erste Biopolymere Nukleinsäuren einer bestimmten Sequenz ko-  
valent an eine leitfähige Oberfläche des ersten Substrats ge-  
bunden. Dazu komplementäre Nukleinsäuren sind an ein zweites  
30 leitfähiges Substrat gebunden, das mit dem ersten durch Aufeinanderpressen in Kontakt gebracht wird. Bei einer Hybridisierung der Nukleinsäuren verringert sich der elektrische Wi-

derstand. Das kann durch konventionelle elektronische Methoden nachgewiesen werden.

Es ist auch möglich, die mit der Hybridisierung einhergehenden Änderungen der Kapazitäten in der hybridisierenden Schicht Wechselstromwiderstände zu detektieren. Weiterhin ist auch der Einsatz elektrochemischer Signale, wie z.B. spezifischer Reduktions- und Oxidationspeaks, zur Identifikation der Hybridisierung einsetzbar.

10

Die elektronischen Meßgrößen können verstärkt werden, indem in die Schicht der zu detektierenden Biopolymere Metallatome, -cluster oder -ionen eingebracht werden. Das kann sowohl vor als auch nach der Hybridisierung, z.B. durch Bedampfen oder elektrochemische Methoden, erfolgen. Weiterhin ist auch der Einsatz von komplexen Molekülen möglich, die sich z.B. bei Nukleinsäuren spezifisch an einzelsträngige Strukturen oder auch als Interkalatoren an doppelsträngige Konformationen anlagern und elektroaktive Zentren aufweisen.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren kann z.B. im Bereich der Sicherheitstechnik zur fälschungssicheren Markierung und Identifizierung von Banknoten, Chipkarten, Ausweisen u.ä. verwendet werden. Im Falle der Identifizierung unter Verwendung einer flüssigen Phase kann das Verfahren auch zur Markierung und Identifizierung z.B. von Lebensmitteln, Medikamenten o.ä. eingesetzt werden.

25

Beispiel:

Oligonukleotide einer Länge von 21 Basen werden am 5'-Ende kovalent an die Oberfläche eines leitfähigen Polykarbonat/Kohlefaser-Kunststoffes fixiert.

30

Die an der Oberfläche befindlichen Oligonukleotide werden mit an einer zweiten Oberfläche befindlichen komplementären Sonden hybridisiert. Das geschieht durch Inkontaktbringen der beiden Oberflächen. Wird zwischen der leitfähigen Kunststoff-  
5 oberfläche und der zweiten Oberfläche eine Wechselspannung einer Frequenz von 250 Hz angelegt und der kapazitive Anteil des Wechselstromes gemessen, so ergibt sich bei Hybridisierung ein Abfall der Wechselstromleitfähigkeit um mehr als  
10 10%. Damit kann die Hybridisierung des Oligonukleotids nachgewiesen werden. Kontrollversuche mit nicht spezifischen Oligonukleotiden ergeben keine wesentliche Leitfähigkeitsänderung.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Identifikation eines auf einer Oberfläche  
eines ersten Substrats aufgetragenen ersten Biopolymers,  
5 wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten  
sich auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats befindenden  
Biopolymer in Kontakt gebracht wird und
- 10 wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen  
wird durch Auswertung der durch die affinitätsbedingten Adhäsion  
bewirkten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Änderung der Impe-  
danz oder der Leitfähigkeit im Gleich- und/oder Wechselstrom-  
bereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspan-  
nungs- oder Wechselstromfrequenz gemessen wird.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei mindestens eine  
der Oberflächen elektrisch leitfähig ist und die Änderung  
über diese Oberfläche gemessen wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Oberflächen durch  
einen Isolator getrennt werden.
- 25 5. Verfahren nach den vorhergehenden Ansprüchen, wobei das  
erste und/oder zweite Biopolymer als Schicht auf die Oberflä-  
che aufgetragen wird, wobei darin elektroaktive Metallatome,  
-ionen, -cluster oder Komplexmoleküle eingebracht werden.



6. Verfahren nach den vorhergehenden Ansprüche, wobei die Bestimmung der Änderung mittels einer Referenzelektrode und/oder einer Gegenelektrode durchgeführt wird.

5 7. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei auf einer Oberfläche eines ersten Substrats ein erstes Biopolymer derart aufgebracht ist, daß es mit einem dazu affinen, zweiten auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats aufgetragenen Biopolymer in  
10 Kontakt bringbar ist, und wobei zur Identifikation des ersten Biopolymers eine Einrichtung zur Auswertung einer durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit vorgesehen ist.

15 8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei mittels der Einrichtung zur Auswertung die Änderung im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz meßbar ist.

20 9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, wobei mindestens eine der Oberflächen elektrisch leitfähig ist und die Änderung über diese Oberfläche meßbar ist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei des  
25 erste und/oder zweite Biopolymer auf einem auf der Oberfläche vorgesehenen Isolator aufgebracht ist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, wobei das  
30 erste und/oder zweite Biopolymer in Form einer Schicht auf die Oberfläche ist/sind und die Schicht mit elektroaktiven Metallatomen, -ionen, -cluster oder Komplexmolekülen versehen ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, wobei eine Referenzelektrode und/oder eine Gegenelektrode vorgesehen ist/sind.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/13115 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: G01N 33/543, C12Q 1/68 (74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstr. 49A, 91052 Erlangen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02758 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
12. August 2000 (12.08.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 38 138.0 16. August 1999 (16.08.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Ulrich-Schalk-Strasse 3a, D-91056 Erlangen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERTLING, Wolf [DE/DE]; Meisenweg 22, D-91056 Erlangen (DE). HAS-SMANN, Jörg [DE/DE]; Hofmannstrasse 118a, D-91052 Erlangen (DE). KOSAK, Hans [DE/DE]; Von-Witzleben-Strasse 23, D-53123 Bonn (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 23. August 2001
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR IDENTIFYING A BIOPOLYMER SEQUENCE ON A SOLID SURFACE

(54) Bezeichnung: IDENTIFIKATION EINER BIOPOLYMERSEQUENZ AUF FESTKÖRPEROBERFLÄCHEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for identifying a biopolymer spread on a first surface of a solid substrate, whereby the first biopolymer is brought into contact with a second biopolymer which spread on a second surface, whereby said second biopolymer has an affinity for the first biopolymer; Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz, der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Identifikation eines auf einer ersten Oberfläche eines Festkörpersubstrats aufgetragenen ersten Biopolymers, wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer zweiten Oberfläche befindenden Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

WO 01/13115 A3

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/02758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 G01N33/543 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31839 A (HARVARD COLLEGE) 23 July 1998 (1998-07-23) page 28, line 21 -page 34, line 31; figures 8-16 ---	1-12
X	US 5 567 301 A (STETTER JOSEPH R ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22) the whole document ---	1-12
X	WO 98 19153 A (VADGAMA PANKAJ MAGANLAL ;WARRINER KEITH STEWART ROBERT (GB); UNIV) 7 May 1998 (1998-05-07) claims 1,13,16 ---	1-12
X	EP 0 244 326 A (BIO MERIEUX) 4 November 1987 (1987-11-04) page 1, line 21 - line 39; example 5 ---	1-12
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2001

Date of mailing of the international search report

26/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hart-Davis, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. ational Application No

PCT/DE 00/02758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 00 77523 A (CHOONG VI EN ;LI CHANGMING (US); MARACAS GEORGE (US); MOTOROLA INC) 21 December 2000 (2000-12-21) claims 1,11,12,15,16; examples 1-3 ---	1-12
A	H-W FINK, C SCHÖNENBERGER: "Electrical conduction through DNA molecules" NATURE, vol. 398, 1 April 1999 (1999-04-01), pages 407-410, XP002162319 cited in the application the whole document ---	
A	S O KELLEY, N M JACKSON, M G HILL, J K BARTON: "Long-Range Electron Transfer through DNA films" ANGEW. CHEM. INT. ED., vol. 38, no. 7, 1999, pages 941-945, XP002162320 cited in the application the whole document ---	
T	SOUTEYRAND E ET AL: "Comparison between electrochemical and optoelectrochemical impedance measurements for detection of DNA hybridization." APPLIED BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY, vol. 89, no. 2-3, November 2000 (2000-11), pages 195-207, XP000989714 ISSN: 0273-2289 the whole document -----	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ternational Application No

PCT/DE 00/02758

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831839 A	23-07-1998	AU 5926598 A EP 0981643 A	07-08-1998 01-03-2000
US 5567301 A	22-10-1996	NONE	
WO 9819153 A	07-05-1998	AU 4785497 A EP 0934516 A	22-05-1998 11-08-1999
EP 0244326 A	04-11-1987	FR 2598227 A AT 93320 T DE 3787041 A DE 3787041 T DE 244326 T ES 2002695 T GR 88300142 T PT 84810 A,B	06-11-1987 15-09-1993 23-09-1993 24-03-1994 03-11-1988 01-01-1994 16-12-1988 01-05-1987
WO 0077523 A	21-12-2000	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. ationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 G01N33/543 C12Q1/68

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 31839 A (HARVARD COLLEGE) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 28, Zeile 21 -Seite 34, Zeile 31; Abbildungen 8-16	1-12
X	US 5 567 301 A (STETTER JOSEPH R ET AL) 22. Oktober 1996 (1996-10-22) das ganze Dokument	1-12
X	WO 98 19153 A (VADGAMA PANKAJ MAGANLAL ;WARRINER KEITH STEWART ROBERT (GB); UNIV) 7. Mai 1998 (1998-05-07) Ansprüche 1,13,16	1-12
X	EP 0 244 326 A (BIO MERIEUX) 4. November 1987 (1987-11-04) Seite 1, Zeile 21 - Zeile 39; Beispiel 5	1-12
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hart-Davis, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 00 77523 A (CHOONG VI EN ;LI CHANGMING (US); MARACAS GEORGE (US); MOTOROLA INC) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Ansprüche 1,11,12,15,16; Beispiele 1-3 ---	1-12
A	H-W FINK, C SCHÖNENBERGER: "Electrical conduction through DNA molecules" NATURE, Bd. 398, 1. April 1999 (1999-04-01), Seiten 407-410, XP002162319 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	S O KELLEY, N M JACKSON, M G HILL, J K BARTON: "Long-Range Electron Transfer through DNA films" ANGEW. CHEM. INT. ED., Bd. 38, Nr. 7, 1999, Seiten 941-945, XP002162320 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
T	SOUTEYRAND E ET AL: "Comparison between electrochemical and optoelectrochemical impedance measurements for detection of DNA hybridization." APPLIED BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY, Bd. 89, Nr. 2-3, November 2000 (2000-11), Seiten 195-207, XP000989714 ISSN: 0273-2289 das ganze Dokument -----	1-12



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9831839 A	23-07-1998	AU 5926598 A EP 0981643 A	07-08-1998 01-03-2000
US 5567301 A	22-10-1996	KEINE	
WO 9819153 A	07-05-1998	AU 4785497 A EP 0934516 A	22-05-1998 11-08-1999
EP 0244326 A	04-11-1987	FR 2598227 A AT 93320 T DE 3787041 A DE 3787041 T DE 244326 T ES 2002695 T GR 88300142 T PT 84810 A,B	06-11-1987 15-09-1993 23-09-1993 24-03-1994 03-11-1988 01-01-1994 16-12-1988 01-05-1987
WO 0077523 A	21-12-2000	KEINE	

**This Page Blank (uspto)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant:

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**